FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N° 313

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Germaine, Marie FINAT

Née le 12 juillet 1897 à Clenay (Côte-d'Or)

LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE PAR L'ANATOXINE DANS LES MILIEUX HOSPITALIERS

Président : M. TEISSIER, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1926

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
BRAMI . . .	Pathologie médicale.
LGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
JBERTIN . .	Pathologie médicale.
ASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
UDOUIN . .	Pathologie médicale.
NET	Physiologie.
NCHETIÈRE . . .	Chimie biologique.
RANCA . . .	Histologie.
RULÉ	Pathologie médicale.
. . . . .	Pharmacologie et matière médicale.
ADENAT . .	Pathologie chirurgicale.
HAMPY . .	Histologie.
HIRAY . .	Pathologie médicale.
LERC . . .	
EBRÉ	Hygiène.
de JONG . .	Anatomie pathologique.
JVOIR . . .	Médecine légale.
CALLE . . .	Obstétrique.
ESSINGER	Pathologie médicale.
OIX	
ARNIER. . .	Pathologie expérimentle.
ARVIER. . .	Pathologie médicale.
EITZ-BOYER	Urologie.

MM	
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ(Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE. .	Oto-rhino-laryngologie
N.	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER. . .	Obstétrique.
MOCQUOT .	Pathologie chirurgicale
MONDOR. .	
MOURE. . .	
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils .	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL .	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.
VELTER . . .	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
OUGEROT. .	Pathologie médicale.
UÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.	
REFTERER. .	Histologie.

— IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY . .	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
CHEVASSU .		LŒPER. . .	
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LERREBOULLET . . .	Clinique médicale infantile.	N....	Clinique médicale.
		SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MON MARI

A M. le Professeur TEISSIER

Professeur de clinique des maladies contagieuses
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine

En reconnaissance du très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A M. le Docteur LEREBOULLET

Professeur agrégé
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

Qui a bien voulu nous inspirer l'idée de ce travail et nous guider de ses conseils.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Il y a cent ans que Bretonneau a donné la première description clinique de la diphtérie, qui lui doit son nom et son autonomie morbide. Mais quel chemin parcouru pendant ce siècle grâce à la lutte acharnée menée avec succès contre cette maladie redoutable.

C'est surtout depuis quarante ans que se sont succédé les découvertes. Après celle du bacille par Klebs et Loeffler, Roux et Yersin, isolent la toxine. Puis, en 1895, Roux fait connaître le sérum. Dès lors le traitement curatif existe et depuis qu'il est institué, la mortalité par diphtérie a diminué à Paris des neuf dixièmes. Enfin, grâce à la récente découverte de l'anatoxine par M. Ramon, de l'Institut Pasteur, la vaccination anti-diphtérique est maintenant réalisée.

Notre maître, M. Lereboullet, à maintes reprises, a retracé l'histoire de ces découvertes et récemment dans une conférence intitulée « les idées nouvelles sur le traitement et la prophylaxie de la diphtérie » publiée dans *Paris-Médical* le 10 octobre 1925.

Malgré la sérothérapie intensive qui n'agit que sur la mortalité, malgré l'emploi de méthodes prophy-

lactiques telles que la recherche des porteurs de germes et la sérothérapie préventive, la morbidité diphtérique est restée élevée. Il est possible, à présent, de la faire tomber à un taux très faible, grâce à la vaccination anti-diphtérique qui réalise la méthode prophylactique idéale. Elle seule confère rapidement une immunité active et durable.

C'est cette vaccination par l'anatoxine de Ramon dont nous avons eu l'occasion d'observer la simplicité de technique et les heureux effets dans le service de notre maître, M. Lereboullet. Sur ses conseils, nous avons essayé de montrer, après en avoir rapidement rappelé les premiers essais, comment elle pourrait se généraliser aux collectivités et en particulier à tous les milieux hospitaliers. Elle promet de donner les plus brillants résultats et de faire tomber le taux de la morbidité comme la sérothérapie a fait tomber celui de la mortalité.

Pour faire cette étude nous nous sommes servie des résultats des nombreuses vaccinations effectuées depuis un an, à l'hôpital des Enfants Malades et dans quelques écoles, sous la direction de notre maître, M. Lereboullet. Nous avons suivi ses conseils, et pris pour guide sa leçon sur : « L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie » publiée dans la *Médecine Infantile* de septembre 1925. Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici notre plus vive gratitude.

Nous remercions aussi très vivement Monsieur le docteur Boulanger-Pilet qui a bien voulu nous aider de ses conseils et nous guider dans notre travail.

CHAPITRE I

L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE

Définition

C'est en étudiant les réactions réciproques de la toxine et de l'antitoxine diphtériques que M. Ramon fut amené à la découverte de l'anatoxine diphtérique. Mettant dans une série de tubes à essais une quantité connue de toxine diphtérique, il y ajouta des quantités décroissantes de sérum anti-diphtérique frais. En agitant ces mélanges, il constata que dans plusieurs tubes, le liquide devenait opalescent. Cette opalescence augmentait graduellement jusqu'à se transformer en flocons de plus en plus nets. Cette floculation apparaît d'abord dans l'un des tubes avant de se manifester dans les autres : c'est la *floculation initiale*. Elle se produit dans le tube qui contient le mélange de toxine et d'antitoxine exactement neutralisé. Dans les autres tubes la floculation apparaît ensuite d'autant plus lentement que les doses de sérum sont plus grandes ou plus petites que celles du

premier tube. Cette réaction de floculation est spécifique de la toxine et de l'antitoxine diphtériques. D'autre part, comme la floculation initiale correspond à un mélange exactement neutralisé, elle permet d'établir facilement la valeur antigène de l'anatoxine.

Poursuivant ses études sur la floculation, M. Ramon fut amené à modifier la toxine qu'il employait dans ses expériences, en la soumettant à l'action combinée de la chaleur et du formol. La toxine ainsi modifiée continuait à floculer en présence de l'antitoxine, mais elle avait perdu toute sa toxicité.

Il est donc possible de transformer une toxine nocive en un produit nouveau qui, dépourvu de sa toxicité, est encore capable de floculer en présence d'antitoxine. C'est à ce produit que M. Ramon a donné le nom d'anatoxine.

Préparation de l'anatoxine

Pour préparer l'anatoxine, M. Ramon prend une toxine très active dont la toxicité est dosée en D. M. M. par l'inoculation au cobaye, selon la méthode habituelle. Cette toxine est modifiée par un séjour à l'étuve à 40° pendant un mois et par l'addition de formol dans la proportion de 3 à 4 pour 1000. Sous l'influence de ces agents modificateurs, l'anatoxine a perdu progressivement toute toxicité, elle a gardé son pouvoir floculant, ce qui équivaut à dire qu'elle possède encore son pouvoir immunisant.

Propriétés de l'anatoxine

L'anatoxine se définit bien par ses propriétés. C'est d'abord l'atoxicité qui la distingue des toxines modifiées ou atténuées. Cette inocuité est contrôlée par l'expérimentation. L'anatoxine est injectée sous la peau de plusieurs cobayes de 280 à 300 grammes à la dose de 6 centimètres cubes. Elle n'est considérée comme utilisable dans la pratique que si cette dose ne provoque, chez l'animal d'expérience, aucune manifestation locale ou générale, précoce ou tardive, d'intoxication diphtérique.

L'anatoxine est douée du pouvoir floculant. *In vitro* elle donne, en présence d'antitoxine et dans les mêmes conditions, les mêmes réactions que la toxine elle-même. Le pouvoir floculant d'une anatoxine va exactement de pair avec son pouvoir immunisant.

L'anatoxine diphtérique, bien que dépourvue de toxicité, possède un pouvoir immunisant rapide et plus efficace que celui de la toxine elle-même. Ce pouvoir a été vérifié et mesuré expérimentalement. D'autre part, on peut le mesurer exactement par la méthode de floculation. Voici ce que dit M. Ramon à ce sujet « Les expériences comparatives *in vivo* et *in vitro* ont montré que la réaction de floculation peut fixer exactement et facilement la valeur antigène de l'anatoxine. On exprime cette valeur en unités antigéniques ou anatoxiques, représentées par le nombre d'unités antitoxiques, capables de saturer *in vitro* un centimètre cube d'anato-

xine, c'est-à-dire de faire apparaître dans ce centimètre cube la floculation initiale ».

L'anatoxine est un produit stable. Conservée à la température de 3 à à 4 degrés au dessus de zéro, une provision d'anatoxine garde, pendant très longtemps, son pouvoir immunisant. Après un an et même plus, sa valeur en unités antigéniques n'a pas changé. A la température du laboratoire qui est de 18 à 20 degrés, il en est à peu près de même.

Cette stabibilité du pouvoir antigénique a été vérifiée *in vivo* par l'immunisation des chevaux destinés à la production du sérum antidiphtérique.

Chez l'homme MM. Lereboullet et Joannon ainsi que MM. Henseval et Nelis, avec une anatoxine préparée depuis plus de six mois et conservée, soit à la glacière, soit au laboratoire, ont obtenu des résultats qui n'étaient pas inférieurs à ceux de MM. Darré, Loiseau et Lafaille qui ont employé la même anatoxine, mais quelques semaines seulement après sa préparation.

L'innocuité de l'anatoxine a été également contrôlée. Au bout d'un an, des anatoxines placées dans les mêmes conditions n'ont pas récupéré la moindre toxicité.

L'anatoxine résiste au chauffage. Une toxine diphtérique chauffée à 65 degrés perd sa toxicité, son pouvoir floculant, son pouvoir immunisant. Au contraire, une anatoxine chauffée à 65 degrés et même à 70 degrés, garde les mêmes propriétés d'innocuité, de floculation et sa valeur antigène, au même titre qu'une anatoxine non chauffée. Ce n'est qu'à 75 degrés que l'anatoxine

commence à être atteinte dans ses propriétés. Cette résistance au chauffage est très importante puisqu'elle permet la tyndalisation de l'anatoxine.

Avantages de l'anatoxine

L'anatoxine présente sur tous les mélanges vaccinants précédemment employés des avantages considérables.

C'est un produit exactement titré. La floculation, qui permet de doser son pouvoir immunisant en unités antigéniques, est une méthode simple et précise. Elle a sur tous les autres procédés de dosage les avantages d'être une méthode physique au lieu d'une méthode biologique. Jusqu'ici, une toxine était évaluée, même au point de vue de son pouvoir antigénique, en fonction de sa toxicité, ce qui nécessitait l'inoculation au cobaye. Cette technique longue et difficile pouvait entraîner à des erreurs.

L'anatoxine est un produit inoffensif, alors que les toxines atténuées ou les mélanges de toxine et d'antitoxine, auxquels elle a succédé n'étaient pas sans présenter quelque danger. C'est en grande partie à cause de leur toxicité que les mélanges de Behring et ceux des Américains ont été abandonnés. L'innocuité de l'anatoxine a été vérifiée par M. Ramon sur lui-même. Elle est contrôlée lors de sa préparation par l'injection au cobaye. Enfin l'anatoxine n'a jamais causé le moindre accident chez les animaux ni chez l'homme.

C'est un produit actif. Sous l'influence des injections successives d'anatoxine, le sérum des animaux s'enri-

chit rapidement en une antitoxine de haute valeur. L'anatoxine a permis de réaliser la vaccination chez le cobaye, ce qui n'avait encore jamais été obtenu avec aucun autre vaccin.

Elle agit rapidement. Elle permet de réaliser en un mois, au lieu de 3 mois, l'hyperimmunisation des chevaux destinés à la production du sérum antidiphtérique, et, tandis qu'il fallait 6 mois pour obtenir l'immunité chez l'homme avec les mélanges vaccinants, on peut l'obtenir en 6 semaines avec l'anatoxine.

En résumé l'anatoxine présente tous les avantages de sécurité, de rapidité et d'efficacité et c'est ce qui lui a valu un prompt succès dans la pratique de la vaccination.

CHAPITRE II

LES ESSAIS DE VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE AVANT L'ANATOXINE

Les premiers essais de vaccination antidiphtérique ont été tentés avec la toxine non modifiée en 1902 par Djergowski et en 1911, par Blumeneau, puis avec les bacilles en 1912 par Petruschky et plus tard par Böhme et Riebold. Ces méthodes dangereuses ont été très vite abandonnées.

Les mélanges hyponeutralisés

En 1913 Behring fut le premier à injecter chez l'homme une toxine renduc inoffensive par l'addition d'antitoxine. Ce mélange avait déjà été utilisé chez les animaux par Babès en 1895 et Park, en 1905, le préconisait pour immuniser les chevaux producteurs de sérum. Behring n'a jamais révélé la formule du mélange employé par lui, cependant on sait que la toxine est en excès : il s'agit d'un mélange hyponeutralisé. Les injec-

tions se font par voie intra-dermique à doses successives. Il y a parfois des réactions locales plus ou moins intenses et mêmes des réactions générales. La présence d'antitoxine dans le sérum est appréciée, chez les sujets vaccinés, par la méthode de Röhmer.

Ce procédé de vaccination a eu peu de succès. Les résultats n'ont d'ailleurs qu'une valeur relative, l'auteur n'ayant pas tenu compte de la présence d'antitoxine dans le sérum des sujets avant la vaccination.

Les Américains Park et Zingher ont repris en 1914, l'étude de la vaccination et ils ont eu le mérite d'utiliser la réaction de Schick pour dépister les sujets réceptifs et contrôler les résultats de leurs vaccinations.

Schick en 1913 avait découvert la diphtérino-réaction qui permet de savoir si le sérum d'un sujet renferme ou non de l'antitoxine. Une dose de toxine diphtérique égale au 1/50 de la D. M. M. est injectée dans le derme. L'absence de réaction cutanée dans les jours qui suivent indique qu'il y a dans le sérum du sujet un taux d'antitoxine au moins égal au 1/30 d'unité antitoxique par centimètre cube. Cette quantité est suffisante pour considérer le sujet en état d'immunité.

Un grand nombre de réactions de Schick ayant été pratiquées. Park et Zingher ont pu distinguer les vraies réactions dues à la toxine, des fausses réactions qui ne sont que le témoin d'une hypersensibilité aux protéines de la solution injectée. Cette distinction ajoutait une grande valeur à la réaction de Schick.

La diphtérino-réaction ayant montré que la réceptivité à la diphtérie est plus grande chez l'enfant

que chez l'adulte, avec un maximum de un an à 6 ans, les Américains ont limité la vaccination aux enfants et aux sujets qui se trouvaient en milieux épidémiques.

Ils ont employé un mélange de toxine antitoxine hyponeutralisé qui avait l'avantage d'être stabilisé par un séjour à la glacière et de plus, éprouvé sur une série de cobayes. Trois injections de un centimètre cube chacune sont faites par voie sous-cutanée, à une semaine d'intervalle.

Il y a parfois des réactions locales, d'autant plus accentuées que les sujets sont plus âgés. Les réactions générales sont plus rares, elles se traduisent par des poussées fébriles.

L'immunité est contrôlée après la vaccination par la réaction de Schick. Elle demande de 2 à 6 mois et même plus pour s'établir. D'après les statistiques de Park, il y aurait seulement 90 % des sujets immunisés. La durée de l'immunité a pu être contrôlée au bout de 7 ans sur un grand nombre de sujets.

Malgré les dangers attachés à l'emploi d'un mélange hyponeutralisé, malgré la technique longue et difficile de sa préparation, la méthode de Parck et Zingher s'est beaucoup répandue en Amérique et en Europe. Elle s'est appliquée aux collectivités d'enfants et aux milieux épidémiques.

Cette diffusion rapide de la méthode lui a valu un grand succès, près d'un million de vaccinations ont été réalisées et sur plus de dix mille la valeur de l'immunité a été appréciée par la réaction de Schick. Chez les su-

jets vaccinés, aucun cas de diphtérie grave n'a été signalé et si quelques cas d'intensité moyenne se sont déclarés, ils ont été observés seulement chez les sujets qui n'avaient pas subi la troisième injection.

Le mélange des Américains n'a pas trouvé en France de très nombreux partisans, en raison des dangers que peut entraîner sa toxicité. Sa préparation extrêmement longue et difficile nécessite une organisation spéciale et la moindre faute de technique peut amener les plus graves conséquences. C'est ainsi que par suite de l'emploi d'un mélange mal préparé, on a signalé à Dallas, au Texas 40 cas d'intoxication grave et 5 décès.

En France MM. Röhmer et Lévy, à Strasbourg ont pratiqué la vaccination au moyen d'un mélange de toxine-antitoxine hyponeutralisé, préparé à l'Institut Pasteur. L'immunité est appréciée par la quantité d'antitoxine contenue dans le sérum des sujets vaccinés. Elle apparaît au bout de quelques mois. La sensibilité individuelle vis-à vis du mélange étant variable, la dose définitive à injecter pour chaque sujet est appréciée à la suite des injections successives de plus en plus fortes.

Malgré les résultats publiés en 1923 par MM. Röhmer et Lévy, cette méthode ne s'est pas répandue.

Les mélanges hyperneutralisés

En 1922 MM. J. Renault et P.-P. Lévy pratiquent la vaccination au moyen d'un mélange fortement surneutralisé. Ce mélange a l'avantage d'être dépourvu de toxicité et de pouvoir être préparé extemporanément avec la

plus grande facilité. Les injections de un centimètre cube et demi chacune sont faites en trois fois par voie sous-cutanée à 8 jours de distance. Les réactions sont très bénignes, mais l'immunité est fort longue à s'établir. Elle ne peut être obtenue qu'au bout de 3 à 6 mois et même plus, ce qui enlève à la méthode une partie de sa valeur.

Les vaccinations faites par MM. J. Renault et P.-P. Lévy dans les hôpitaux et les écoles ont donné 80 à 90 % d'immunisés après 3 injections.

La méthode n'a pas eu d'extension car, à la même époque, M. Ramon de l'Institut Pasteur, préparait au laboratoire de Garches, l'anatoxine diphtérique qui a fait abandonner tous les autres vaccins.

CHAPITRE III

—

LES ESSAIS DE VACCINATION PAR L'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE

Les premiers essais de vaccination par l'anatoxine ont été faits par M. Ramon.

Chez le cobaye auquel on injecte deux fois un centimètre cube d'anatoxine, on peut, au bout de 30 jours, injecter, sans aucun accident, 20 et 30 centimètres cubes de toxine diphtérique, c'est-à-dire une dose à peu près 20.000 et 30.000 fois supérieure à la dose mortelle chez un cobaye non préparé.

Chez le cheval, 48 heures après une injection d'anatoxine, on peut constater la présence d'antitoxine dans le sang. Très rapidement il contient 200 et 300 unités antitoxiques. En injectant, en 4 semaines, 1200 ou 1300 centimètres cubes d'anatoxine, on peut préparer les chevaux et obtenir un sérum fortement antitoxique sans que la santé des chevaux en soit altérée. Autrefois la toxine était moins bien supportée et ce n'est qu'au bout de trois mois que l'on pouvait obtenir du sérum.

Dès que M. Ramon eut constaté par l'expérimentation chez les animaux la haute valeur immunisante de l'anatoxine et sa parfaite innocuité, il la proposa pour la vaccination antidiphtérique de l'homme à la place des vaccins précédemment employés. Ceux-là étaient d'une préparation trop difficile ou d'une toxicité trop grande ou bien d'une valeur immunisante trop incertaine. Aucun ne conférait assez rapidement l'immunité.

Dès les premières tentatives de vaccination chez l'homme, la parfaite innocuité de l'anatoxine et sa rapidité d'action, lui valurent de nombreux partisans. Avec deux injections sous-cutanées, la première de 1/2 ou un centimètre cube, la deuxième de un centimètre cube, à 20 jours de distance, on pouvait, en 5 à 6 semaines au lieu de 6 mois, obtenir que la réaction de Schick positive devint négative.

*
* *

MM. Darré, Loiseau et Lafaille ont pratiqué, à l'hôpital Pasteur, la vaccination sur neuf sujets, enfants et adultes.

Par la méthode de Röhmer, la quantité d'unités antitoxiques contenues dans le sérum des sujets a pu être mesurée avant et après les injections. Une augmentation notable du pouvoir antitoxique a été mise en évidence après chaque injection. Cette augmentation déjà très sensible après la première injection a été encore plus nette après la deuxième. Elle a été surtout manifeste chez les sujets ayant déjà un début d'immunité.

Chez eux, la quantité d'unités antitoxiques contenues dans le sérum est passée de 1/10 à 50 unités en un mois, chez les sujets ayant un Schick positif, elle est passée de 1/10 à 1/2 unité en un mois. Enfin, elle a été moins appréciable chez les convalescents de diphtérie.

L'immunité conférée par l'anatoxine a été persistante. Elle a pu être vérifiée au bout de 12 à 13 mois, par la méthode de Rhömer chez tous les sujets vaccinés.

Les réactions locales et générales ont été nulles ou très légères, sauf chez un adulte où elles ont été plus intenses, mais sans présenter aucun caractère de gravité.

*
* *

MM. Roubinovitch, Loiseau et Lafaille ont vacciné les enfants de l'Institut d'Asnières et de l'hospice de Bicêtre, ainsi que ceux de la Fondation Vallée. La même technique de deux injections de 1,2 et 1 centimètre cube à 20 jours d'intervalle a été adoptée. Les réactions de Schick pratiquées avant et après les injections ont montré que 37 % des enfants sont immunisés après une injection et 88 % après deux injections. Les réactions locales, nulles ou très légères chez 80 % des vaccinés se sont limitées chez les autres à une légère rougeur, accompagnée parfois de gonflement et de douleur ainsi que d'une poussée fébrile.

*
* *

MM. Lereboullet et Joannon ont vacciné, en avril 1924, à l'hôpital d'Antony, des enfants atteints de tuber-

culose ostéo-articulaire et qui, se trouvaient là, dans des conditions très spéciales d'isolement, les mettant complètement à l'abri de l'immunisation spontanée occulte. Les vaccinations ont été faites, au moyen de deux injections sous-cutanées de 1/2 et 1 centimètre cube d'anatoxine à 23 jours d'intervalle, sur 13 enfants. Chez 12 d'entre eux, le Schick est devenu négatif au bout de 46 jours et chez le treizième, au bout de 67 jours, sans qu'il y ait eu lieu de faire une troisième injection.

Une partie des enfants de l'hôpital d'Antony ayant un Schick positif, ont été gardés comme témoins et n'ont pas reçu d'anatoxine. Or, au moment où l'immunité était vérifiée chez les vaccinés, tous ces enfants avaient encore un Schick positif. Donc l'état réfractaire qu'exprime un Schick négatif s'était développé en deux mois chez 100 pour 100 des enfants vaccinés et ne s'était pas développé dans le même laps de temps chez 100 pour 100 des sujets non vaccinés.

La plupart des enfants ont été indemnes de réactions. Ceux qui en ont présenté avaient en même temps une fausse réaction de Schick et étaient en général des sujets plus âgés.

Un an plus tard, en mai 1925, MM. Lereboullet et Joannon ont pratiqué le Schick chez tous les enfants vaccinés à Antony et ils ont pu constater chez tous la persistance de l'immunité.

*
* *

M. Zoeller a fait, au Val de Grâce, 250 inoculations chez des adultes et n'a remarqué aucune réaction sé-

rieuse : 4 fois la température s'est élevée au-dessus de 38 degrés, ce qui d'ailleurs a coïncidé avec des fausses réactions de Schick, et, une fois elle a atteint 39° chez un convalescent de rougeole.

M. Zoeller a pratiqué une première injection de 1/2 ou 1 centimètre cube d'anatoxine, une deuxième de 1 centimètre cube 8 jours après et, parfois une troisième de 1 centimètre cube 1/2 14 jours après la deuxième. Tous les sujets ayant reçu les 3 injections ont été immunisés au bout de 6 semaines. Ceux qui ont quitté l'hôpital au bout de 6 semaines. Ceux qui ont quitté l'hôpital au bout de trois semaines, n'ayant reçu que deux injections, étaient en voie d'immunisation.

M. Zoeller a eu l'occasion de pratiquer la vaccination au cours d'une épidémie pendant deux mois et demi. Sur 102 sujets ayant reçu 2 injections d'anatoxine, aucun cas de diphtérie n'a été relevé et sur 41 sujets ayant reçu une seule injection, une diphtérie bénigne est survenue, guérie par une seule dose de sérum. Chez les non vaccinés, on a, par contre, observé 108 cas de diphtérie.

Les résultats de toutes ces expériences ont été communiqués en 1924 à la *Société Médicale des hôpitaux*. Ils ont parfaitement démontré la valeur de l'anatoxine appliquée à la vaccination chez l'homme et ce que l'on peut attendre de la généralisation d'une pareille méthode.

CHAPITRE IV

—

LA VACCINATION PAR L'ANATOXINE DANS LES MILIEUX HOSPITALIERS ET LES COLLECTIVITÉS

Des observations poursuivies en 1922 et en 1923 à l'hôpital des Enfants Malades par MM. Lereboullet et Joannon ont montré que les enfants hospitalisés durant un délai de plusieurs mois à plusieurs années se vaccinaient à la longue contre la diphtérie, l'acquisition de l'état réfractaire étant réglé moins par l'âge que par la durée des séjours. Des remarques du même ordre ont été faites par un médecin anglais : Dudley.

Cette immunisation spontanée occulte, liée à un séjour prolongé dans une collectivité est intéressante. Elle souligne l'importance des contages discrets et montre qu'il faut juger avec prudence les tentatives de vaccinations antidiphtériques dont les effets ne se manifestent qu'au bout de plusieurs mois. Mais en pratique, il serait périlleux de compter sur cette auto-vaccination, car elle est lente et infidèle, des contaminations massives pouvant,

avant qu'elle ait eu le temps de se réaliser, susciter des diphtéries graves. Une immunisation provoquée, à la fois plus rapide et plus sûre que cette immunisation spontanée est donc désirable, pour protéger contre la diphtérie, les enfants destinés à faire un séjour à l'hôpital.

Encouragé par les résultats des premiers essais de vaccination, M. Lereboullet a, dès 1924, entrepris de pratiquer systématiquement la vaccination antidiphtérique dans son service à l'hôpital des Enfants-Malades.

Technique de la vaccination

A l'hôpital, les vaccinations se font dans les salles de malades, au pavillon de la diphtérie, mais c'est surtout à la consultation, chez les frères et sœurs des petits malades atteints de diphtérie, qu'elles atteignent le plus grand nombre et qu'elles ont le plus de succès.

Chez ces enfants, M. Lereboullet a substitué, dans des cas bien déterminés, l'injection d'anatoxine à celle du sérum préventif. Cette méthode, *à condition d'être appliquée avec une grande prudence*, donne actuellement les meilleurs résultats.

Sont admis à recevoir une injection de 1/2 ou 1 centimètre cube d'anatoxine, au lieu de sérum, seulement les enfants qui ne présentent aucun signe clinique de diphtérie et qui, maintenus sous une étroite surveillance, pourront être ramenés à l'hôpital dès les premiers symptômes.

Tous les enfants qui présentent une gorge rouge, ou

ceux dont les parents ne paraissent pas assez intelligents ou dociles pour les amener au moindre malaise sont traités par la méthode habituelle et reçoivent 1.000 unités antitoxiques sous forme d'antitoxine purifiée.

Après la première injection d'anatoxine, les enfants indemnes de tout symptôme et maintenus sous une étroite surveillance reçoivent une deuxième et même une troisième injection selon la technique de la vaccination qui est adoptée maintenant aux Enfants-Malades.

Au début, les vaccinations se faisaient de la manière suivante : Une réaction de Schick, pratiquée avant les vaccinations, indiquait les sujets réceptifs. Puis, ceux-ci recevaient 2 injections successives d'anatoxine, la première de 1/2 cc., la deuxième de 1 cc., 20 jours après. Enfin une nouvelle réaction de Schick, pratiquée 20 jours après la deuxième injection permettait de connaître les sujets immunisés. Ceux qui ne l'étaient pas, recevaient une troisième injection de 1 cc. ou 1 cc. 1/2.

Cette méthode a été appliquée, au début, systématiquement. Il était alors nécessaire de rechercher la réceptivité des sujets avant de les vacciner. D'autre part, il était bon d'apprécier, au moyen des Schick de contrôle, les résultats de la vaccination. Plus tard, ce contrôle est devenu inutile, l'expérience ayant démontré que 95 %, des sujets sont immunisés avec 2 injections et 99 % avec 3 injections. La réaction de Schick initiale peut également être supprimée. L'étude de la réceptivité à la diphtérie a donné des indications suffisantes pour bien choisir les sujets qui doivent être vaccinés.

La réceptivité à la diphtérie

La réceptivité des sujets à la diphtérie est variable suivant l'âge et les conditions d'existence. Pendant la première année de la vie, elle est difficile à analyser et résulte de plusieurs facteurs. De 0 à 6 mois, la rareté des formes pseudo-membraneuses est connue de tous les auteurs. Par contre, la diphtérie larvée est fréquente au cours de la première année. Il n'est pas douteux qu'une mère réfractaire transmette l'immunité à son enfant. Chez le nouveau-né de moins de 3 mois, la réceptivité est très faible, elle atteint seulement 15 % des sujets, mais elle augmente et atteint son maximum de 9 à 12 mois.

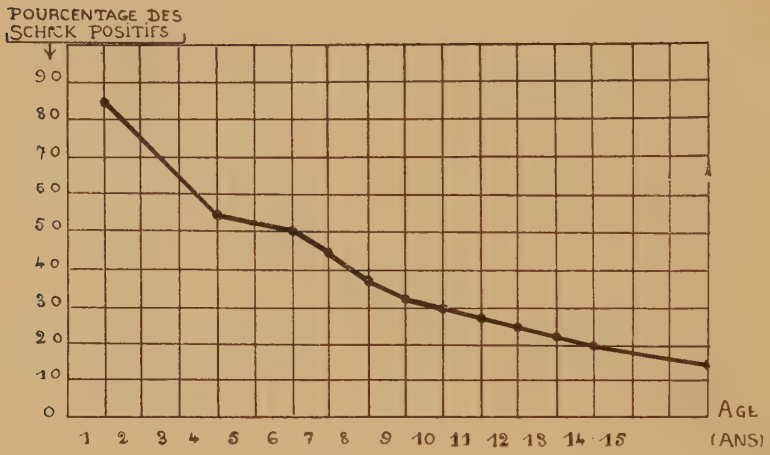
Au-delà de la première année, la réceptivité devient peu à peu uniforme, et, c'est alors une réceptivité relative à seuil, et le seuil de réceptivité peut s'élever ou s'abaisser selon les conditions de l'existence.

Un certain degré d'immunité naturelle préserve l'organisme contre la contagion, mais les contaminations, selon qu'elles sont discrètes ou massives, associées ou non à certains facteurs, tels que le froid, le surmenage, certains états morbides, etc..., peuvent élever ou abaisser le seuil de réceptivité. Un certain renouvellement des contages est nécessaire pour le maintenir élevé, ainsi que l'a montré l'étude de l'immunité spontanée occulte.

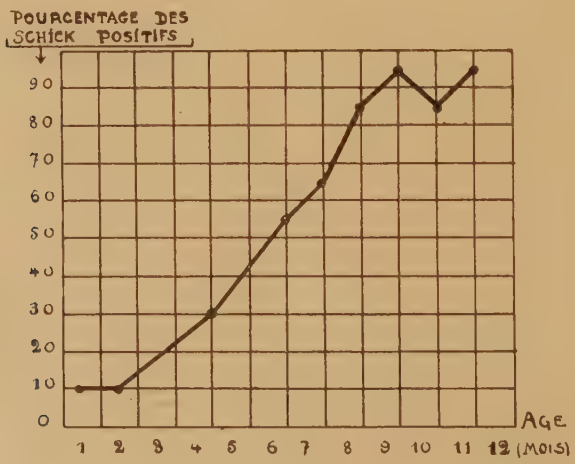
Le tableau suivant indique le degré de réceptivité, des individus avec l'âge.

Age	Proportion des Schick positifs
de 0 à 3 mois	15 %
de 3 à 6 mois	30 %
de 6 à 7 mois	56 %
de 7 à 8 mois	63 %
de 8 à 9 mois	83 %
de 9 à 10 mois	93 %
de 10 à 11 mois	87 %
de 11 à 12 mois	91 %

Ce tableau peut être schématisé par la courbe suivante :



Après un an, la proportion des Schick positifs peut être donnée par la courbe suivante :



Ces deux courbes montrent bien le degré de réceptivité des enfants aux différents âges. Avant 6 mois et après 10 ans la réceptivité est faible. Elle est très élevée de un an à 6 ans. Avant 6 mois les insuccès de la vaccination sont très fréquents, ils sont presque la règle. Après 10 ans, les réactions vaccinales sont de plus en plus à redouter. C'est donc de 1 an à 6 ans qu'il est préférable de vacciner les enfants. A cet âge ils sont très réceptifs, ils ont rarement des réactions et les vaccinations donnent 99 % de succès avec la méthode des 3 injections.

Tous les enfants devraient, à partir de un an, être vaccinés systématiquement, à l'hôpital, dans les familles, dans les écoles et toutes les collectivités où peuvent survenir des épidémies. En dehors de l'hôpital, c'est surtout dans les crèches, les pouponnières et les écoles maternelles que la vaccination aurait le plus de succès.

Les réactions vaccinales

Depuis plus de 18 mois que la vaccination est pratiquée chaque jour aux Enfants-Malades, il n'y a jamais eu de réactions graves. Chez les enfants de moins de six ans, elles sont presque toujours nulles. Chez ceux qui sont âgés de plus de dix ans et chez les adolescents et les adultes, il y a parfois des réactions locales et générales plus ou moins intenses, environ dans 14 % des cas.

Les réactions locales, le plus souvent très légères sont marquées par une rougeur limitée au point d'inocula-

tion. Parfois cette rougeur s'accompagne d'une sensation de tension douloureuse. Lorsque les réactions sont plus accentuées, la rougeur peut s'accompagner de douleur, de gonflement et d'impotence du membre. Ces phénomènes apparaissent le lendemain du jour où la piqûre a été faite et durent de 24 à 48 heures, ou même 3 ou 4 jours, au maximum.

Les réactions générales, qui peuvent accompagner, les réactions locales, se traduisent par une élévation de température qui ne dépasse habituellement pas 38 degrés, mais qui, par exception, peut monter jusqu'à 39 degrés. Ces phénomènes disparaissent en 48 heures. Il est très rare qu'ils durent 3 ou 4 jours et jamais ils ne dépassent cette durée. Le malaise général qui peut survenir au cours de la vaccination ne présente jamais aucun caractère grave et n'a rien de comparable avec les accidents sériques ni avec les phénomènes d'intoxication diphtérique.

Au cours des vaccinations faites depuis 18 mois, les réactions ont manqué dans 70 % des cas, elles ont été intenses seulement dans 14 % des cas. Il est possible de les prévoir car elles coïncident le plus souvent avec une fausse réaction de Schick très intense. Elles ont leur maximum de fréquence et d'intensité chez les enfants les plus âgés et chez ceux qui ont fait le séjour le plus prolongé en milieux contaminés.

Ces faits sembleraient s'accorder avec l'hypothèse d'un état de sensibilisation à l'égard de la toxine et de l'anatoxine, créé par un contact antérieur avec le bacille.

Pour prévoir et éviter les réactions intenses, M. Zoel-

LER proposait de pratiquer, avant la vaccination, une intradermo-réaction à l'anatoxine ou anatoxi-réaction. Elle est bénigne, disparaît dans les 48 heures et elle est notée 3 fois sur 1.000.

CHAPITRE V

—

LES RÉSULTATS DE LA VACCINATION ANTI-DIPHTÉRIQUE

Depuis 18 mois M. Lereboullet et ses collaborateurs MM. Joannon, Boulanger-Pilet, Lelong et Gournay ont vacciné, à l'hôpital des Enfants-malades, ainsi que dans quelques écoles, plus de 1300 enfants.

Dans le service de M. Lereboullet.

Plus de 180 enfants ont reçu 1 injection d'anatoxine.

Plus de 200 enfants ont reçu 2 injections d'anatoxine.

Plus de 160 enfants ont reçu 3 injections d'anatoxine.

Soit 540 enfants, au moins, qui ont bénéficié de la vaccination.

Dans les écoles. Au total 790 enfants ont été vaccinés dont :

85 au foyer des P. T. T. à Arcueil.

56 à l'école des sœurs de St-Vincent de Paul, rue des Bernardins.

228 à l'école communale de l'avenue Félix Faure.

421 à l'école des enfants de St-Nicolas d'Igny.

Les contrôles

A tous les enfants, une réaction de Schick a d'abord été faite. Seuls les réceptifs ont été vaccinés. Chez un certain nombre, une deuxième réaction de Schick a permis de connaître les résultats de la vaccination. C'est surtout aux enfants ayant reçu 2 injections d'anatoxine que le Schick de contrôle a été fait, environ 6 semaines après la dernière injection.

Le foyer des P. T. T. à Arcueil compte 115 enfants de 7 à 15 ans dont 85 réceptifs, soit environ 75 %, 2 injections de 1/2 et 1 cc. d'anatoxine ont été faites et 6 semaines après, sur 60 enfants :

57 avaient un Schick négatif ;

3 avaient un Schick positif.

L'*école de la rue des Bernardins* compte 162 enfants de 4 à 12 ans, dont 70 réceptifs, soit 43 %, 2 injections de 1/2 et 1 cc. ont été faites et 6 semaines après sur :

39 enfants : 39 avaient un Schick négatif.

A l'école de l'avenue Félix-Faure, les vaccinations, suivies par M. Lereboullet, ont été faites par Mme le docteur Requin qui a bien voulu nous en communiquer les résultats.

Sur 228 enfants, l'école compte :

78 % de réceptifs à l'Ecole Maternelle ;

72 % de réceptifs à l'école des filles ;

57 % de réceptifs à l'école des garçons.

6 semaines après les deux injections, sur 88 enfants :

84 avaient un Schick négatif ;

4 avaient un Schick positif.

Dans le service de M. Lereboullet 6 semaines après les 2 injections, sur 37 enfants :

34 avaient un Schick négatif.

3 avaient un Schick positif.

Au total, après 2 injections, sur 224 enfants :

214 avaient un Schick négatif ;

10 avaient un Schick positif.

Après les vaccinations qui ont été faites au moyen de 3 injections, les réactions de Schick n'ont pas été pratiquées. Des expériences précédentes avaient en effet démontré que si 2 injections donnent 95 % de succès,3 injections donnent sûrement 99 % de succès. Les vaccinations de 3 injections ont donc été considérées comme efficaces. Un grand nombre ont été faites selon cette méthode. Nous en avons compté.

421 à l'école d'Igny (Seine-et-Oise).

Plus de 160 à la consultation de l'hôpital.

Au total : 581 au moins sont achevées.

Il est intéressant de signaler que si, une seule injection d'anatoxine ne suffit pas à vacciner d'une manière efficace, elle n'en confère pas moins une immunité immédiate et souvent durable. A la consultation de l'hôpital sur 27 enfants ayant reçu une seule injection, le Schick de contrôle a été 17 fois négatif ce qui donne 60 % de succès.

Parmi les 1300 enfants qui ont été vaccinés depuis 18 mois, un seul cas de diphtérie aurait été signalé. Il s'agit d'un enfant, frère d'un petit malade atteint de

diphtérie, n'ayant reçu que deux injections d'anatoxine et soigné quelques mois après à l'hôpital Trousseau pour une angine. Le cas a été bénin, l'enfant est resté très longtemps porteur de bacilles diphtériques. Peut-être n'y-a-t-il eu chez lui qu'une angine banale chez un porteur de germes.

Il n'en est pas moins vrai qu'un cas de diphtérie chez un sujet vacciné est un fait absolument exceptionnel et qui ne retranche rien à la valeur de la vaccination antidiphtérique. Certains sujets sont particulièrement réfractaires à l'immunité et il en est de même avec les autres vaccinations.

En temps d'épidémie, la vaccination anti-diphtérique a toujours donné des résultats immédiats et durables.

A l'école d'Igny, sévissait, en octobre 1925, une forte épidémie de diphtérie. Plus de 30 enfants étaient atteints et la progression devenait alarmante. Malgré l'emploi du sérum préventif, le nombre des malades restait élevé et la contagion devenait menaçante. C'est alors que, grâce à l'initiative du docteur Olivier, la vaccination a été pratiquée dans l'école. Dès la première injection d'anatoxine, le nombre des cas de diphtérie est tombé à 4 ou 5. L'épidémie a été rapidement enrayée, et, depuis, aucun cas de diphtérie n'a été signalé.

A l'école de la rue des Bernardins, la vaccination a mis fin à une grave épidémie et le succès fut aussi rapide et définitif qu'à Igny.

Les réactions

Les réactions vaccinales peu nombreuses, toujours passagères et sans aucun caractère grave, ne sont rien en comparaison de l'angine diphtérique qui menace les enfants et dont on ne saurait prévoir l'issue.

Sur plus de 1300 vaccinations aucune réaction grave ne s'est manifestée. Les réactions les plus intenses, avec élévation de température, rougeur et tuméfaction du membre, ont été notées très rarement. Elle n'ont jamais duré plus de 3 ou 4 jours. Elles ont atteint les sujets, les plus âgés ou ceux qui avaient été le plus exposés à la contagion. Elles ont presque toujours coïncidé avec des fausses réactions de Schick très intenses.

Ces remarques sont bien mises en évidence, par les chiffres qui ont été relevés à l'école d'Igny. Là, les enfants âgés de 7 ans à 16 ans sont répartis en 13 classes bien distinctes et atteintes par l'épidémie à des degrés très variables.

Dans la classe d'horticulture où la contagion a été très faible, il y a eu, sur 34 enfants de 13 à 16 ans.

3 réactions fortes.

10 réactions moyennes soit 16/34 ou 47 %.

3 réactions faibles.

Dans la 1re classe où la contagion a été faible, il y a eu, sur 23 enfants de 13 ans à 16 ans :

4 réactions fortes.

8 réactions faibles soit 12/23 ou 52 %.

Dans la 2e classe où la contagion a été faible, il y a eu, sur 36 enfants de 12 à 15 ans.

4 réactions moyennes.
10 réactions faibles soit 14/36 ou 38 %.

Dans la 3e classe où la contagion a été faible, il y a eu, sur 38 enfants de 11 à 14 ans :

2 réactions moyennes.
9 réactions faibles soit 11/38 ou 29 %.

Dans la 4e classe où la contagion a été faible, il y a eu, sur 28 enfants de 11 à 13 ans :

6 réactions faibles soit 6/28 ou 21 %

Dans la 5e classe où la contagion a été moyenne, il y a eu, sur 30 enfants de 10 à 13 ans :

3 réactions fortes
8 réactions faibles soit 11/30 ou 36 %

Dans la 6e classe où la contagion a été moyenne, il y a eu, sur 23 enfants de 10 à 13 ans :

8 réactions faibles soit 8/23 ou 34 %

Dans la 7e classe où la contagion a été forte il y a eu, sur 30 enfants de 10 à 13 ans :

4 réactions fortes
2 réactions moyennes
8 réactions faibles soit 14/30 ou 46 %

Dans la 8e classe où la contagion a été faible, il y a eu, sur 33 enfants de 10 à 13 ans :

1 réaction forte
2 réactions faibles soit 3/33 ou 9 %

Dans la 9e classe où la contagion a été faible, il y a eu, sur 29 enfants de 10 à 12 ans :

4 réactions faibles soit 4/29 ou 13 %

Dans la 10e classe où la contagion a été forte, il y a eu, sur 25 enfants de 9 à 12 ans :

2 réactions moyennes

4 réactions faibles soit 6/25 ou 24 %

Dans la 11e classe où la contagion a été moyenne, il y a eu, sur 32 enfants de 7 à 12 ans :

2 réactions moyennes

3 réactions faibles soit 5/32 ou 15 %

Dans la 12e classe où la contagion a été moyenne, il y a eu, sur 25 enfants de 7 à 10 ans :

1 réaction forte

1 réaction moyenne soit 3/25 ou 12 %

1 réaction faible

A l'infirmerie, sur 3 enfants, il y a eu 3 réactions moyennes.

En résumé, il y a eu, dans toute l'école, sur 421 enfants vaccinés, 116 réactions dont 16 seulement ont été assez fortes pour nécessiter un séjour de 24 à 48 heures à l'infirmerie. Parmi les autres, 26 à peine méritent d'être signalées, les 74 réactions faibles ne se traduisant que par de la rougeur au point d'inoculation et une légère douleur.

A l'école de l'avenue Félix Faure, le Docteur Requin a noté les réactions suivantes :

1 réaction forte chez les enfants de 6 ans ;

2 réactions fortes chez les enfants de 8 ans ;
7 réactions fortes chez les enfants de 9 ans ;
13 réactions fortes chez les enfants de 10 ans ;
5 réactions fortes chez les enfants de 11 ans.

Avec un pourcentage de :

1, 63 % à l'école maternelle ;
9, 6 % à l'école des garçons ;
25 % à l'école des filles.

Les enfants n'ont pas réagi également aux 2 injections.

On voit, d'après ces chiffres, combien il est préférable de vacciner les enfants de moins de 6 ans pour éviter les fortes réactions. D'ailleurs il y a 78 % de réceptifs à l'école maternelle tandis qu'il n'y en a plus que 57 % à l'école des garçons.

CONCLUSIONS

I. — Les premiers essais de vaccination antidiphtérique à l'aide de l'anatoxine de Ramon étaient pleins d'encouragements. Les résultats de son application et, notamment, ceux recueillis aux Enfants-Malades, permettent d'espérer une rapide extension de la méthode à tous les milieux hospitaliers et aux collectivités, ce qui abaisserait le taux de la morbidité par diphtérie.

II. — L'anatoxine semble bien être le vaccin idéal pour obtenir une immunisation durable sans faire courir le moindre risque aux enfants. Parmi les 1300 enfants vaccinés depuis plus d'un an aux Enfants-Malades, un grand nombre étaient menacés de diphtérie : tous vivaient en milieu contaminé, soit à l'hôpital, soit dans leur famille, soit dans une école atteinte d'épidémie, la majorité d'entre eux étaient réceptifs. Grâce à la vaccination, 95 % et parfois même 99 % de ces enfants sont immunisés d'une manière active et durable. Plusieurs épidémies à progression alarmante ont été enrayées très rapidement.

III. — La valeur et la durée de l'immunité ne peuvent être mises en doute. Les contrôles qui ont été faits un an et deux ans après les vaccinations affirment la persistance de l'immunité chez tous les sujets.

IV. — Les réactions vaccinales sont rares, passagères, et sans gravité. Elles peuvent toujours être réduites à leur minimum si les enfants sont vaccinés entre un an et six ans.

V. — Aucune vaccination n'a donné jusqu'ici de plus brillants résultats. Si parfois quelques insuccès sont dus à l'état humoral très particulier de certains sujets, ils sont exceptionnels et moins fréquents que ceux des autres vaccinations. Un pourcentage beaucoup plus faible que celui de 99 % d'immunisés serait encore bien suffisant pour motiver l'emploi de la vaccination et affirmer son utilité.

VI. — Les immenses services qu'elle peut rendre à l'hôpital, dans les familles, les écoles et autres collectivités, sont les meilleurs encouragements à sa généralisation.

A l'hôpital, elle peut être des plus utiles, à la consultation, chez les frères et sœurs des petits malades atteints de diphtérie, plus encore que dans les salles.

En dehors de l'hôpital, tous les enfants devraient bénéficier de la vaccination à partir de 1 an, âge où ils atteignent le maximum de réceptivité, tout en offrant à la vaccination le maximum de succès et le minimum de

réactions. Après 6 ans, les enfants sont de moins en moins réceptifs, et de plus en plus exposés aux réactions.

C'est donc de un an à 6 ans que la vaccination peut rendre les plus grands services. Pour faciliter son extension, il y aurait intérêt à créer des centres de prophylaxie antidiphtérique comme il en existe déjà contre la rougeole et on peut espérer que, grâce à l'anatoxine, le fléau de la diphtérie pourra bientôt disparaître comme a disparu celui de la variole.

Vu, *le Doyen*,
H. ROGER.

Vu, *le Président*,
TEISSIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

Darré, Loiseau, Lafaille.— De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine (*Société médicale des hôpitaux* le 16 mai 1924).

Darre, Loiseau, Lataille. — Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique (*Soc. Méd. des hôp.*, 3 avril 1925).

d'Hour. — Etude de la vaccination antidiphtérique (*Thèse de Paris*, février 1925).

Lereboullet et Joannon. - Immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier (*Soc. de Biologie*, mars 1924, *Paris-Médical*, octobre 1924).

Lereboullet et Joannon. — Mécanisme de l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie (*Paris-Médical*, décembre 1924).

Lereboullet et Joannon. - Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine (*Soc. Médicale des hôpitaux*, juillet 1924).

Lereboullet et Joannon. — Durée de l'immunité conférée par l'anatoxine (*Soc. Méd. des hôp.*, 23 mai 1925).

Lereboullet, Joannon, Boulanger-Pilet. — L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie (*Congrès de Médecine de Nancy*, 1925 ; *Presse Médicale*, 15 août 1925 ; *Médecine Infantile*, septembre 1925).

Lereboullet. — Les idées nouvelles sur le traitement et la prophylaxie de la diphtérie (*Paris Médical*, 10 octobre 1925).

Lereboullet. — L'immunité spontanée contre la diphtérie (*La Science Moderne*, octobre 1925).

Lereboullet. — La vaccination antidiphtérique (*La Science Moderne*, décembre 1925).

P. L. Marie. — Vaccination antidiphtérique (*Presse Médicale*, 28 février 1925).

Martin, Loiseau, Lafaille. — Essais d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphtérique (*Soc. médicale des Hôpitaux*, 12 juin 1925).

Ramon. — La floculation dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphtérique (*Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1923).

Ramon. — Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtérique. Pouvoir floculant et propriétés immunisantes (*Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1924).

Ramon. — Des anatoxines (*Académie des Sciences*, 23 avril 1924).

Ramon. — Sur les propriétés de l'anatoxine diphtérique (Académie des Sciences, 1924 ; *Presse Médical*, 16 août 1924).

Ramon — Les anatoxines (*Paris-Médicale*, 6 décembre 1924).

Ramon. — Contrôle de l'anatoxine (*Presse Médicale*, 14 février 1925).

Ramon. — Sur la nature de l'anatoxine diphtérique (*Société de Biologie*, 23 mai 1925).

Ramon. — Sur l'anatoxine (*Annale de l'Institut Pasteur*, 1925).

J. Renault et P. P. Levy. — La vaccination antidiphtérique (*Annales de la Médecine*, octobre 1924).

Ribadeau-Dumas, Loiseau, Lacomme. — La vaccination antidiphtérique du nourrisson (*Société Médicale des Hôpitaux*, 10 juillet 1925).

Roubinovitch, Loiseau, Lafaille. — Immunisation antidiphtérique par l'anatoxine chez l'enfant (*Soc. médicale des Hôp.*, 23 mai 1924).

Weil-Hallé. — La prophylaxie antidiphtérique par la vaccination (*Société Médicale des Hôpitaux*, janvier 1920).

Zoeller. — La vaccination antidiphtérique chez l'adulte (*Société Médicale des Hôpitaux*, 9 mai 1924).

Zoeller. — La vaccination antidiphtérique en milieu épidémique (*Académie de Médecine*, 2 décembre 1924).

Zoeller. — Résultats éloignés de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. La notion de réactivité (*Soc. Médic. des hôp.*, 15 mai 1925).

1926. Saint-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC.